

Japanese Patent Office
LAID OPEN PATENTS GAZETTE

Laid open patent application No. S48-48617
Laid open 10 July 1973
Application No. S46-82967
Application date 19 October 1971
Examination request not requested
(Total of 3 pages [in the Japanese])
Internal office filing No. 6793 44
Japanese classification 30 C4

[Stamp to the value of 2000 Yen]

Patent Application

19 October 1971

Director General of the Patent Office T. Ido

1. Title of the invention

Production method for vitamin A acid
preparation

2. Inventor

T. Anmo (and one other)
2336-danchi, Suwahara,
Wako-shi, Saitama-ken

3. Patent applicant

Taisho Seiyaku K.K. (281)
3-34-1 Takada, Toshima-ku, Tokyo-to
Representative
A. Uehara (and one other)

4. Agent

Patent attorney T. Kitagawa (7411)
c/o Taisho Seiyaku K.K.
3-34-1 Takada, Toshima-ku, Tokyo-to 170-91
Tel.: Tokyo 985-1111

Specification

1. Title of the invention

5 Production method for vitamin A acid preparation

2. Scope of the patent claim

 Production method for a stable vitamin A acid
10 preparation characterized in that one fat-soluble antioxidant chosen from the group consisting of butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene and mixtures thereof, and one water-soluble antioxidant chosen from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate,
15 araboascorbic acid, sodium araboascorbate, hydroquinone, cysteine, sodium bisulphite, sodium metabisulphite and mixtures of two or more thereof are used in an emulsifiable vitamin A acid-containing preparation for topical use.

20

3. Detailed description of the invention

 The present invention relates to a production method for a vitamin A acid preparation, more specifically, it relates to a production method for a
25 preparation in which vitamin A acid can be kept stably over long periods in an emulsifiable vitamin A acid-containing preparation for topical use.

 Vitamin A acid is known to be effective when administered as a drug for normalizing the growth of
30 the corneal layer of the epidermis, for example, as a topical-use drug for psoriasis, ichthyosis, acne vulgaris and the like. However, the vitamin A acid decomposes very readily in preparations other than powdered preparations. As a result of their research
35 into this decomposition mechanism, the present inventors succeeded in producing a highly stable vitamin A acid preparation, and proceeded from this to perfect the present invention.

 The present invention is a production method
40 for a stable vitamin A acid preparation characterized

in that one fat-soluble antioxidant chosen from the group consisting of butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene and mixtures thereof, and one water-soluble antioxidant chosen from the group consisting of ascorbic acid, sodium ascorbate, araboascorbic acid, sodium araboascorbate, hydroquinone, cysteine, sodium bisulphite, sodium metabisulphite and mixtures of two or more thereof are used in an emulsifiable vitamin A acid-containing preparation for topical use.

10 In the present invention, the vitamin A acid is first dissolved in an oil phase such as white vaseline, vegetable wax, lanolin, a higher alcohol or liquid paraffin. The emulsification of the resulting system can be achieved using a known emulsifier, for example, 15 esters of higher fatty acids such as sorbite, monoglycerides of fatty acids, fatty acid esters of saccharides, propylene glycol fatty acid esters, and the like. The minimum amounts of fat-soluble antioxidant and water-soluble antioxidant required in the 20 present invention are approximately 10% and 20% (by weight), respectively, with respect to the vitamin A acid, although it is also possible to exceed these amounts. In the present invention, the term "emulsifiable preparation for topical use" denotes various 25 emulsifiable preparations such as ointments and lotions. Other drugs such as vitamins and/or hormones, and preservatives, mildewproofing agents, perfumes, diluents, thickeners and the like can be added to the present invention as necessary.

30 The vitamin A acid preparation obtained in the present invention is such that the stability of the vitamin A acid is maintained over long periods, as is clear from the results of the stability tests disclosed in the working examples below. The stability seen in 35 the present invention is thought to arise because vitamin A acid has a high oil/water distribution coefficient, and when it is mixed into an ointment, for example, microdoses are distributed in the oil phase and in the aqueous phase. If an oil-soluble antioxidant

is added to this ointment, the vitamin A acid in the oil phase becomes stable but said acid in the aqueous phase is decomposed rapidly and a concentration gradient arises between the oil phase and the aqueous phase. As a result, vitamin A acid repeatedly moves from the oil phase to the aqueous phase in order to maintain the distribution equilibrium, and so the amount of vitamin A acid in the ointment decreases. The stabilization of the very small amount of vitamin A acid in the aqueous phase therefore has a great influence on the stabilization of said acid in the ointment, and so when both oil-soluble antioxidant and water-soluble antioxidant are added, the vitamin A acid in the ointment is stabilized.

The present invention is described below by way of working examples, although the present invention is not limited to these working examples.

Working Example 1

Formulation:

[A]	vitamin A acid	0.1	parts (by weight)
	butylhydroxytoluene	0.025	
	butylhydroxyanisole	0.025	
	stearyl alcohol	24.0	
	white vaseline	24.0	
	polyoxyl-40-stearate	5.0	
[B]	propylene glycol	12.0	
	sodium metabisulphite	0.05	
	water to a total of	100	

Method:

[A] is heated at 75°C and melted, then [B] is heated at 75°C and added gradually thereto and the system is agitated and emulsified to yield a hydrophilic ointment.

97.4% of the vitamin A acid remained in the ointment prepared according to this working example after it had been stored for 3 months at 40°C. When

hydrophilic ointment was prepared using the formulation of this working example, but excluding the sodium metabisulphite, 82.4% of the vitamin A acid remained after storage for 3 months at 40°C.

5

Working Example 2

Formulation:

[A]	vitamin A acid	0.05	parts
	butylhydroxyanisole	0.025	
	butylhydroxytoluene	0.025	
	stearyl alcohol	1.0	
	liquid paraffin	39.9	
	sorbitan monostearate	3.7	
[B]	polyoxyethylene sorbitan		
	monostearate	4.3	
	ascorbic acid	0.025	
	EDTA-4 Na	0.05	
	hydroxyethylcellulose	0.15	
	water to a total of	100	

Method:

10 An emulsion was prepared by gradually adding [B] which had been heated at 75°C to [A] which had been heated at 75°C and melted, and emulsifying.

 It should be noted that it is possible to prepare emulsions by substituting the addition of ascorbic
15 acid (I) in the abovementioned formulation with the addition of the same amount of sodium ascorbate (II), araboascorbic acid (III), sodium araboascorbate (IV), hydroquinone (V), cysteine (VI), sodium sulphite (VII), sodium metasulphite (VIII), (I) + (III) (1:1),
20 (V) + (VII) (1:1), (VII) + (VIII) (1:1), (II) = (VI) (1:1) or (I) + (IV) + (VII) (2:2:1).

 Tests were performed on the stability of the vitamin A acid in emulsions obtained using the various water-soluble substances described above, and the
25 results are shown in Table 1.

Table 1 Percentage residual vitamin A acid (at 100°C)

Reagent	After 48 hours	After 96 hours	After 140 hours
I	90.5%	89.5%	82.3%
II	92.6	84.6	81.5
III	95.0	93.4	89.2
IV	90.5	83.0	80.9
V	91.2	87.5	86.8
VI	84.1	82.9	82.0
VII	97.2	95.2	94.1
VIII	94.4	83.7	81.7
I + III	97.0	92.8	84.8
V + VII	94.8	94.5	93.0
(VII) + (VIII)	97.3	92.8	87.3
II + VI	95.3	88.7	85.3
(I) + (IV) + (VII)	96.0	90.4	86.1
Control A	90.7	79.1	63.0
Control B	67.0	37.2	-

It should be noted that control A was a vitamin A acid-containing emulsion prepared by excluding ascorbic acid from the formulation in the working examples, and control B was a vitamin A acid-containing emulsion prepared by excluding butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene and ascorbic acid from the formulation in the working examples.

5. List of attached documents

- (1) Specification 1 copy
- (2) Power of attorney and translation thereof 1 copy
- (3) Duplicate application 1 copy

6. The abovementioned other inventors and applicants

- (1) Inventor
Walter Furah
5 Pappelstrasse, Terville, Switzerland

(2) Patent applicant
F. Hoffmann La Roche and Company
Aktiengesellschaft
124-184 Grenzackerstrasse, Basel, Switzerland
Representative Kurt Nesselbosch
Representative Hans Steukklin
Nationality Swiss

D7a

OT

特許庁

① 日本国特許庁

公開特許公報

D7a

昭和46年10月19日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1 発明の名称

ビタミンA酸配合の製剤

2 発明者

埼玉県和光市関町原田地2536番地

佐 茂 博 美 (外1名)

3 特許出願人

東京都豊島区高田5丁目34番1号

(281)大正製薬株式会社

代表者 上 原 昭 二

(外1名)

4 代 理 人

〒170-91 東京都豊島区高田5丁目34番1号

大正製薬株式会社 所 査

電話 東京 985-1111

弁理士(7411)北 川 富 造

①特開昭 48-48617

④公開日 昭48.(1973) 7.10

②特願昭 46-82967

②出願日 昭46.(1971)10.19

審査請求 未請求 (全3頁)

庁内整理番号

⑤日本分類

6793 44

30 C4

明 細 書

1 発明の名称

ビタミンA酸配合の製剤

2 特許請求の範囲

ビタミンA酸配合の乳化性外用製剤において、
ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキ
シトルエンおよびこれらの混合物の脂溶性抗酸
化剤群から選ばれた1種とアスコルビン酸、ア
スコルビン酸ナトリウム、アラガアスコルビン
酸、アラガアスコルビン酸ナトリウム、ヒドロ
キノン、システイン、重亜硫酸ナトリウム、メ
チル亜硫酸ナトリウムおよびこれらの2種以上
からなる混合物の水溶性抗酸化剤群から選ばれ
た1種とを併用することを特徴とする安定なビ
タミンA酸配合の製剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ビタミンA酸配合の製剤に関する。

詳しくは、ビタミンA酸配合の乳化性外用製剤に
おいて、ビタミンA酸の長期間にわたる安定性を保
持しうる製剤の製法に関するものである。

ビタミンA酸は、表皮角層の増殖の正常化をも
たらす薬剤として、たとえば乾癬、魚鱗病、尋常
性癬瘡等に外用剤として投与すれば効果があるこ
とが知られている。しかしながら、このビタミン
A酸は、粉末製剤以外の製剤では著しく分解され
易いという性質を有している。本発明者らは、こ
の分解機構を解明すべく研究する途上において、
きわめて安定なビタミンA酸配合の製剤を製造するこ
とに成功し、これに基づいて本発明を完成したので
ある。

本発明は、ビタミンA酸配合の乳化性外用製剤
において、ブチルヒドロキシアニソール、ブチル
ヒドロキシトルエンおよびこれらの混合物の脂溶
性抗酸化剤群から選ばれた1種とアスコルビン酸、
アスコルビン酸ナトリウム、アラガアスコルビン
酸、アラガアスコルビン酸ナトリウム、ヒドロキ
ノン、システイン、重亜硫酸ナトリウム、メチル

亜硫酸ナトリウムおよびこれらの2種以上からなる混合物の水溶性抗酸化剤群から選ばれた1種とを併用することを特徴とする安定なビタミンA製剤の製法である。

本発明ではビタミンA酸はまず白色ワセリン、木燭、ラノリン、高級アルコール、流動パラフィン等の油相に溶解し、その乳化に当つては、ソルビットの高級脂肪酸エステル、脂肪酸のモノグリセリド、糖類の脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等それ自体公知の乳化剤を使用することができる。本発明において用いられる脂溶性抗酸化剤および水溶性抗酸化剤の最少必要量は、ビタミンA酸に対し、それぞれ約10部および20部（重量）であるが、この量を越えて用いることもできる。本発明での乳化性外用製剤とは、乳化性の軟膏、ローション等の各種製剤を意味する。また本発明では、必要に応じ、その他のビタミン、ホルモン等の薬剤、防腐剤、防カビ剤、香料、増粘剤、増粘剤等の添加が可能である。

本発明で得られるビタミンA製剤は、後記実

施例中に記載された安定性試験の結果からも明らかのように長期間にわたりビタミンA酸の安定性を保持しうる。本発明におけるこのような安定性は、次の事項によるものと考えられる。すなわち、ビタミンA酸は、油/水分配係数が大であつて、たとえば軟膏に配合された場合、油相とともに水相にも微量分配される。この軟膏に脂溶性抗酸化剤を添加すれば、油相中のビタミンA酸は安定となるが、水相中の酸は速かに分解され、油相と水相との間に濃度勾配が生じ、その結果、ビタミンA酸は分配均衡を保持しようとして油相から水相へ繰り返し移行し、軟膏中のビタミンA酸含有量は減少する。そこで、極少量の水相におけるビタミンA酸を安定化することが、軟膏における酸の安定化に重大な影響を及ぼす点に着目し、脂溶性抗酸化剤とともに水溶性抗酸化剤を添加したところ、軟膏中のビタミンA酸が安定化されたのである。

次に実施例を挙げて説明するが、以下の実施例によつて本発明を限定するものではない。

実施例1

処方：

〔A〕 ビタミンA酸	0.1部(重量)
ブチルヒドロキシトルエン	0.025
ブチルヒドロキシアニソール	0.025
ステアリルアルコール	2.40
白色ワセリン	2.40
ポリオキシル40-ステアレート	5.0
〔B〕 プロピレングリコール	12.0
メチル亜硫酸ナトリウム	0.05
水で全量	100

製法：〔A〕を75℃に加熱して溶かした中へ75℃に加熱した〔B〕を徐々に加えて攪拌乳化して乳水軟膏を得る。

本実施例で得られた軟膏におけるビタミンA酸の残存率は、40℃3ヶ月保存後82.4%であつた。また本実施例の処方におけるメチル亜硫酸ナトリウムを取り替えて製造した乳水軟膏におけるビタ

ミンA酸の残存率は、40℃3ヶ月保存後82.4%であつた。

実施例2

処方：

〔A〕 ビタミンA酸	0.05部
ブチルヒドロキシアニソール	0.025
ブチルヒドロキシトルエン	0.025
ステアリルアルコール	1.0
流動パラフィン	39.9
ソルビタンモノステアレート	3.7
〔B〕 ポリオキシル40-ステアレート	4.3
アスコルビン酸	0.025
B D T A - 4 N a	0.05
ヒドロキシエチルセルロース	0.15
水で全量	100

製法：〔A〕を75℃に加熱して溶かした中へ75℃に加熱した〔B〕を徐々に加えて乳化して乳液を製造する。

なお、上記処方におけるアスコルビン

酸(Ⅰ)の代りに同量のアスコルビン酸ナトリウム(Ⅱ)、アラビアスコルビン酸(Ⅲ)、アラビアスコルビン酸ナトリウム(Ⅳ)、ヒドロキノン(Ⅴ)、システイン(Ⅵ)、重亜硫酸ナトリウム(Ⅶ)、メタ重亜硫酸ナトリウム(Ⅷ)、Ⅰ+Ⅲ(1:1)、Ⅴ+Ⅵ(1:1)、Ⅶ+Ⅷ(1:1)、Ⅱ+Ⅵ(1:1)またはⅠ+Ⅴ+Ⅶ(2:2:1)を添加して乳液を製造することができる。

次に、上述の如き各種水溶性物質を使用して得られる乳液におけるビタミンA酸の安定性試験を行ない、その結果を第1表に示す。

第1表 ビタミンA酸残存率(at 100℃)

試料	48時間後	96時間後	140時間後
Ⅰ	90.5%	89.5%	82.5%
Ⅱ	92.6	84.6	81.5
Ⅲ	95.0	93.4	89.2
Ⅳ	90.5	83.0	80.9
Ⅴ	91.2	87.5	86.8
Ⅵ	84.1	82.9	82.0

5 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1通
- (2) 委任状及びその訳文 1通
- (3) 願 書 副 本 1通

6 前記以外の発明者及び特許出願人

(1) 発明者

スイス国 テルウイル・パツベルシュトラ
ー 5
ワルター・フユラー

(2) 特許出願人

スイス国 バーゼル・グレンツアヘルシュト
ラー 124-184
エフ・ホフマン・ラ・ロフシュ・ウント・
コンパニー・アクチエンゲゼルシャフト
代表者 クルト・ネツセルゲツシュ
同 ハンス・ステュフクリン
国 籍 スイス国

特許 昭48-48677 図

試料	91.2%	91.5%	91.1%
Ⅱ	94.4	83.7	81.7
Ⅰ+Ⅲ	97.0	92.8	84.8
Ⅴ+Ⅵ	94.8	94.5	93.0
Ⅶ+Ⅷ	92.3	92.8	87.3
Ⅱ+Ⅵ	95.3	88.7	85.3
Ⅰ+Ⅴ+Ⅶ	96.0	90.4	86.1
対 照 A	90.7	79.1	65.0
対 照 B	67.0	37.2	—

なお、表中の対照Aは、実施例の処方からアスコルビン酸を取り除いて製造されたビタミンA酸配合乳液であり、対照Bは本実施例の処方からブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエンおよびアスコルビン酸を取り除いて製造されたビタミンA酸配合乳液である。